GENETICS

(BETA EDITION)



Just understand Pediatrics :)

With

Prof. Dr Mohammed Abo El-Asrar

Edited By
El-Azhar Medical students 2012

Genetics INDEX

Total pages = 39

Total time = about 6.5 hours

Lecture number — Pages

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف المرسلين سيدنا محمد صلى الله عليه وعلى اله وصحبه وسلم ثم أما بعد

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم

نضر الله امرا سمع منا حديثا فبلغه غيره ، فرب حامل فقه الى من هو أفقه منه ، و رب حامل فقه ليس بفقيه ، ثلاث لا يغل عليهن قلب مسلم : إخلاص العمل لله ، و مناصحة ولاة الأمر ، و لزوم الجماعة ؛ فإن دعوتهم تحيط من ورائهم و من كانت الدنيا نيته فرق الله عليه أمره ، و جعل فقره بين عينيه ، و لم يأته من الدنيا الا ما كتب له ، و من كانت الآخرة نيته جمع الله أمره ، و جعل غناه في قلبه ، و أتته الدنيا و هي راغمة

الراوي : زيد بن ثابت - المحدث : الالباني - المصدر :صحيح الترغيب - خلاصة حكم المحدث : صحيح

تنبيهات هاااامة

- الملف اللي بين ايديكم ما هو الا تفريغ لمحاضرات ..و انتوا عارفين ان محاضرة يعني دكتور بيشرح .. وعارفين اني لو سرحت شوية هو والدكتور بيشرح هحس اني تايه .. ولو روحت متأخر وحضرت المحاضرة من نصها مثلاً بردوا هحس اني تايه .. ولو فوت محاضرة في موضوع معين وجيت احضر المحاضرة التالية للموضوع ده .. بردو هحس اني تايييبه
- حاولنا بقدر الإمكان في التفريغ ده اننا ننسق الموضوع ونحط Items وكمان sub items عشان الموضوع يبقي منظم ومتحسوش بالغربة وانتوا بتقروا الكلام ده

لذلك يا ريت لما تيجي تقرا .. اعتبر نفسك في محاضرة بالظبط .. فاقرا بنفس تسلسل التفريغ – لو ما امكنش .. فياريت اقرا المحاضرة علي بعضها .. ويا حبذا كمان لو سمعت المحاضرات وتابعت مع الورق ده .

- التفريغات دي ما هي إلا الكلام اللي بيقولوا الدكتور .. بس مش بالنص .. تقدر تقول فيما معناه .. وما اعتقدش انك لو سمعت الدكتور أبو الأسرار هتحتاج تكتب أكتر من الكلام ده .
- حاولنا تحري الدقة بقدر الامكان سواءاً في سماع الكلام أو كتابته أو تنسيقه .. فإذا وجدت أي أخطاء أو ان صياغة الكلام أدت إلي فهم المعلومة بطريقة خطأ .. فياريت تعذرونا .. ولو شاكين في أي معلومة ارجعوا للمحاضرة بتاعتها وأتاكدوا منها .. أو حتي ارجعوا لأي مصدر آخر للتأكد منها .
- الكلام اللي باللون الرمادي .. دا كلام خاص بالمنسق أو كاتب الموضوع (مش تبع تفريغ المحاضرات)
- وياريت لو ليكم اي اقتراحات بخصوص التفريغات دي ماتبخلوش علينا بيها و هنكون سعداء جداً بمعرفتها

كل الشكر والتقدير للرائع ا.د / محمد ابو الاسرار

سائلين المولي عز وجل ان يجزيه عنا كل خير .. وان يكون هذا بمثابة علم ينتفع به بالنسبه لاستاذنا الفاضل

تمت كتابة هذا التفريغ بواسطة فريق عمل أطباء المستقبل وفريق عمل الانوفيشن

طب الازهر

نسألكم الدعاء





منتصف محاضرة 28

Genetics

- موجود في الأطفال فقط
- برانش أسهل ما يكون وممتع جداً وقصير جداً
- عبارة عن موضوعين :

1- Inheritance وهنبدأ فيه النهاردا
2- Chromosomal abnormalities

Basics

نتكلم الأول عن شوية basics

- إحنا عندنا 46 كروموسوم ‥ عبارة عن أزواج متماثلة ‥ كل كروموسوم له كروموسوم آخر توآمه
→ So, called 23 pairs of chromosomes
- الـ23 زوج يقسموهم الى مجموعتين اللي هما 22 pairs (autosomal) + 1 pair (sex)
← وجدوا إن الـ 22 pairs ليس لهم علاقة بالنوع (ولد ولا بنت) ← Called autosomal chromosomes
← والـ 1 pair ← sex chromosome
→ May be → XX بنت or → XY ولد

- تعالوا نشوف الـ anatomy بتاع الـ chromosome

- إحنا كلنا عارفين إنهم عبارة عن أجزاء من الـ DNA
- هنشوف شكله وقت الـ mitosis أو الـ meiosis ‥ في مرحلة اسمها metaphase
- الكروموسوم عبارة عن فرعين كل فرع بيسموه chromatid
- ماسكين في نقطة لا يمكن أن ينفصلوا الا ساعة الإنقسام ← by centromere
- الـ centromere ← مقسم الـ chromosome الى جزء قصير وجزء طويل (Short arm and long arm)
- الـ short arm ← بيرمزوا (أي ‥ علماء الوراثة) ليه بالحرف P ‥ الـ long arm ← بيرمزوا ليه بحرف الـ Q
- وجدوا إن أطوال الـ chromosomes مختلفة ‥

فقسموه حسب الطول الى 3 أنواع

→ Long , Short & Medium size

ما هو أطول chromosome ؟؟؟ ← الـ X ‥ وأقصرهم على الإطلاق ؟؟؟ ← الـY

طب هل الطول يكفي لتميز الـchromosome ؟؟؟ قالك لأ ،،،

دا كمان قسموهم حسب مكان الـ centromere

<u>الحقيقة مفيش centromere في نص الـ short and long arm</u> ‥ فقسموهم حسب مكان الـ centromere كالآتي :

1- Metacentric chromosome → beside the center
معناها إن الـ long and long arm قريبين من بعض في الطول
2- Centromere in extremities → Acro - centric chromosome (acro → means طرفي)
- معناها ان الـ short arm قصير جداً لدرجة إنه قد لا يرى تحت الميكروسكوب
- ودي مجموعة هتهمنا جداً منهم 21, 18, 22 ‥‥ وهناخدهم إن شاء الله
3- if between 1 & 2 (لا هو في النص ولا هو في الطرف) → called Sub metacentric chromosome

- هنشوف دلوقتي الـ chromosome في وضعه العادي (الـ 2 chromatids ماسكين في بعض '''' when no cell division)
طبعاً الـشبتر ده أغلبه كان بيترسم ع الـسبورة ··· فأنا سامع الـمحاضرة زيي زيكم ·· فمش هفرض عليكم فهمي للكلام ده وارسملكم (فقد يكون فهمي خطأ) ·· وهسيب كل واحد فيكم يتخيل الـمكتوب

- لو كبرناه شوية ←

- هنلاقي كل arm متقسم (تحت الـ Electron microscope بصبغات معينة)·· الى وحدات ← لا تتعدى 9 وحدات لكل arm (وده مهم عشان يعملوا خريطة وراثية)
- كل وحدة اسمها region فكل arm ·· يقسم الى كذا region
- وقالك عشان أعمل خريطة لازم أحط أرقام عشان تبقى معروفة ← فبدأوا يحطوا ترقيم ·· واتفقوا يبدأوا من عند الـ centromere ···· 1-2 -3 - 4

مثال '''لما يجي يقولي الـ region رقم 3 الموجودة في الـ short arm بتاع الـ chromosome رقم 8 ·· كده أنا هعرف مكانها بالتحديد

- وبدأوا يكبروا الصورة أكبر وأكبر عشان يشوفوا ما داخل الـregion

- فلقيوه متقسم (وده في كل البشر) (الشكل ده في كل البني آدمين '''')
- جوا الـ region لقوها متقسمة الى وحدات أصغر يعلمها الله (ما يعرف حتى الأن من علم الوراثة لا يتعدى الـ 10 % ·· سبحان الخالق العظيم)

← التقسيمات الداخلية سموها ← bands

- فالـ region مكونة من عدد غير معلوم من الـ bands ·· وبدأوا يرقموا اللي يعرفوه ويشوفوه منها

- وبدأوا يكبروا أكتر ←

- لقيوا جوا الـ band ← Sequence of DNA ·· ومسؤولة عن صفة أو بروتين أو enzyme ← يسمي الـ gene
- موجودة جوا الـ band في موقع اسمه locus

← فالـ bands تتكون من أعداد لا تحصى من الـ Locus (وهي موقع الـ gene)

وبدأ يتكلم ازاي احنا ممكن نقدر نقرأ التقارير الوراثية ·· وطبعاً الشغل ع السبورة ·· فشكل الكتابة غالباً مختلف ·· لكن محتواه المسموع هو اللي اتكتب

مثال '''8 P3

- لحنا عندنا في التقارير الوراثية :

← الرقم الأول يدل على رقم الـ chromosome ·· ثم الـ P تدل على الـ short arm (أو الـ Q اللي هو Long arm)
يليه رقم الـ region والأرقام التالية ·· رقم الـ bands والأرقام الصغيرة (اللي هي رقم 3 هنا في مثالنا) اللي فوق ← رقم الـ locus
والـ dash معناها deletion (" - " = dash ← يعني علامة ناقص)

الدكتور كتب شوية أرقام عجيبة طبعاً مش شايفهم ·· بس هكتبلكم اللي نطقه (وخدوا بالكم الشكل قد يختلف)

8P 2 23 ^313 -

معنى الكلام اللي الدكتور كتبه

- إن العيان عنده الجين الموجود على الـ locus 313 في الـ band رقم 23 في الـ region رقم 2 في الـ short arm بتاع الـ chromosome رقم 8 حصله deletion
- قلنا الـ anatomy بتاع الـ chromosomes بيكون واحد فينا كلنا لكن الصفات تختلف :

INHERITANCE

1- Autosomal inheritance

- *In one pair of autosomal chromosome → Same anatomically but different in gene*

الأزواج متماثلة *anatomically* وليس في الـ *genes*

- إحنا كـ *medicine* بنتكلم على علاقة الـ *Normal gene with pathological gene* (سيبكم من شغل حبات البسلة بتاع 3 ثانوي)
- هنفترض إن عندنا *2 identical loci* ← *Normal gene on one and normal gene on other locus*

← فنقول عليها *homozygous* (*2 identical gene on 2 identical loci*) .. (ودي المعروفة باسم *genotype*)

فهنا الـ*genotype* ← *homozygous* .. وهنا *clinically* بيكون *completely normal person*

- عندنا الـ *clinical manifestations* .. بتوع الوراثة بيسموها الـ *phenotype*

So, here* ← *phenotype* ← *normal

- لو جينا لشخص أخر ولقينا *2 pathological gene on 2 loci*

So, genotype → homozygous

phenotype → diseased

- وفي المثالين دول حتى الأن لم نعرف إذا كان الـ *gene* ← *dominant or recessive*

- طب لو شخص تالت

→Normal gene in one locus and pathological gene on opposite locus

So, genotype → heterozygous

← ومن خلال الـ *phenotype* نعرف إذا كان الـ *pathological gene* ← *dominant or recessive*

* *So, if phenotype → diseased → so pathological gene (is dominant)*

وإذا كان الجين *dominant* يظهر أثره في الـ *Homo* أو الـ*Hetero*

* *If phenotype → normal → so, pathological gene (is recessive)*

وإذا كان الجين *recessive* يظهر في الـ *homo* فقط

فالـ *hetero* هو اللي هيحكم على الـ *gene* إذا كان *dominant Or recessive*

Autosomal dominant inheritance

إحنا بنتكلم على *pathological gene* .. مش الصفات بتاعت 3 ثانوي

الـ *items* دي متقلتش كده أثناء الشرح .. بس أنا حطيتها من مذكرة د أبو الأسرار عشان الموضوع ميبقاش عايم وكلامنا يبقي محدد

Characters

1 - no sex difference (as autosomal)

2- may be homo or hetero .

وما دام *dominant* نزمر له بالحرف الكبير *D* (يبقي الـ *pathological gene* هو الـ *D*) .. لذلك أي بني آدم هيكون حاجة من تلاتة :

→ *DD or Dd or dd*

- *DD* ➔ *diseased (phenotype)*
- *Dd* ➔ *also, diseased*
- *dd* ➔ *normal (phenotype) (NO pathological gene)*

- *So, if phenotype = diseased → So, heterozygous or homozygous*
- *And person with phenotypically free (normal) → No pathological gene* أصلاً

3- so, unaffected persons are genotypically normal & phenotypically normal

4- one of the parents must be affected .

لو جالي واحد *diseased* .. اللي هو (*DD or Dd*) ..

.. افترضنا الشخص الـ *diseased* ده جاي بـ *DD* (*Homozygous*) ← *D from mother + D from father*

← يبقى الأم لازم تكون *diseased* .. وكمان الأب لازم يكون *diseased*

- طاب إذا كان *Dd* (*heterozygous*)

نفترض ان الأب اداله الـ *D* ← لذلك الأب *diseased*.. فالأم اديتله الـ *d* ←لذلك الأم حاجة من اتنين .. *diseased or free* (*normal*)

So, if any autosomal inheritance at least one of the parents is diseased

- معظم الأمراض اللي بتورث عن طريق الـ *dominant gene* .. معظمها *mild disease* (ليست قاتلة ولا بتعمل عاهات) ودا من فضل الله علينا لأنه جين قوي

- فيهمنا في الـ *history* نسال على الـ *family history* .. وأهم حاجة ،،، الأب والأم

مثال علي كده الـ *spherocytosis* .. لازم أحد الأبوين يكون عنده بردو

ويسالك شفوي ،،،،

قولي أمثلة عليها ؟؟

Spherocytosis, VW disease, bone disease, achonodroplasia and oesteogenesis imperfecta

والـ *BA* وأمثلة كتيرة

ويسالك إيه هي الـ *criteria* بتاعت الـ *AD inheritance* ؟؟؟؟

طب يقولك ،، لو الأب والم معندهمش *spherocytosis* والولد عنده ؟؟ تفسرها بايه ؟؟

الإجابة :

1- new mutation :

- أقوله أول حاجة ممكن تكون *new mutation* ← *which is very common*

← بأنه اتعرض لـ *teratogen* وهو في بطن أمه مثلاً

2- variable expression of the gene :

- وده الإحتمال الثاني ،،، عندنا أمراض تاتي في صور إكلينيكية مختلفة

زي جين الـ*BA* ← يجيلك بـ *(or any other atopic disease) May BA or allergic rhinitis or allergic sinusitis* (يجيلك بأي حساسية) .. عنده أي حساسية أخرى ← *Called variable expression of the gene*

3- gene penetrance :

-وده الاحتمال الثالث : واكتشفوا إن الـ *gene factor* ده عامل من العوامل المساعدة على ظهور المرض ·· لكن ،،، لازم يكون في الـ *environmental factors* لظهور المرض

مثال ،،، لجين مش *recessive or AD*

إن طفل عنده *G6PD deficiency* ← لو مخدش حاجة فيها *antioxidant* ← لا تظهر عنده

هنفترض إن جد (جد وعنده حفيد) عنده *G6PD* ،،، ممنوع عنه الفول وعارفينه من زمان

خلف ،،، فبناته ،،، مفيش واحدة ظهر عندها ،،، وكذلك أحفاده ،،، نفترض في ولاد أحفاده (ابن حفيدته مثلاً)

وصل لـ 6 شهور وأكل فول ،،، وحصله *hemolysis* وراح المستشفى

قالوا عنده أنيميا الفول سالوا الأب والأم وقالوا معندناش حد في العيلة ·· فلما سالوا أبائهم ··اكتشفوا إن الجد كان عنده فإزاي كان موجود عند الراجل وظهر في الجيل التالت ·· دي حاجة بيسموها *gene penetrance*

يعني إيه ؟؟؟

- قالك ان الجين محتاج عشان يظهر *Need environmental factors*

← فهنا مثلاً لا ولاده ولا أحفاده أكلوا فول ·· لكن ابن حفيدته ← تعرض (اكل الفول) فظهر عليه الجين

أمثلة أخرى ،،، (الـ *BA* أو *bronchogenic carcinoma*)

4- illegal son

أخر إحتمال ،،،، سوء الظن ،،، الإبن ليس من أبيه ،، ودي ملناش دعوة بيها

AR (Autosomal recessive gene inheritance)

Characters

الـ *items* دي متقلتش كده أثناء الشرح ·· بس أنا حطيتها من مذكرة د أبو الأسرار عشان الموضوع ميبقاش عايم وكلامنا يبقي محدد

1 - No sex differences

2- the affected person should be homozygous ·

- Pathological recessive gene (r) متنحي

وأي بني آدم هيكون حاجة من تلاتة :

RR or Rr Or rr

- if RR → normal
- if Rr → normal
- only rr → diseased

so, if pheotypically normal may be genotypically normal or carrier

but, if phenotypically diseased → homozygous genotype

وله أمثلة كتيرة ،،،

All inborn error of metabolism, thalassemia , sickle cell anemia, hemophilia

3- so, unaffected persons (phenotypically norma) are either genotypically normal or hetero (carrier)

4- both parents are carrier or one diseased & the othe is carrier .

- طب لو واحد diseased ← rr .. يبقى الأب والأم هيكونوا كالآتي :
- may both ← rr ← الإتنين diseased
(NB وللأسف الأمراض اللي تورث بالـ r تكون معظمها lethal ← morbidity ↑↑ Or تعمل عاهات)
← لذلك كون الأم والأب rr ← غير منطقي
مش هيرضوا يتجوزوا ← ولو اتجوزوا غالباً مش هيخلفوا (مثالنا هنا الـ B- thalassemia major) .. لأن الـ hemosiderosis (اللي هي واحدة من الـ complications بتاعت الـ B thalassemia major) هتكون دمرت الـ gonands في الأب أو الأم أو الاتنين

- فالأوقع إن التركيب الجيني يكون Rr (مش عارفين إن هما diseased) وغالباً الحكاية دي بتكون أكتر في زواج الأقارب
لذلك يهمنا السؤال عن الـ consanguinity لأننا بنخاف من r
(recessive pathological gene more common in cansanguant marriage)

سؤال شفوي ...

في الـ consanguinity يسالك مدى صلة القرابة ... ؟؟

أوعى تقوله 1st degree (دى بتاعت الأخ والأخت)

- لو قالتلك الأم ان جوزي يقربلي بانه ابن عمي أو ابن خالي أو خالتي .. Called 1st cousin or Second degree consanguinity
- لو قرايب حاجة تانية Called 3rd degree consanguinity Or 2nd cousin
- ما عدا ذلك (معارف مثلاً) Non consanguant marriage

انتهت المحاضرة رقم 28 ويارب تكونوا استفدتوا منها

نهاية محاضرة 28 - بداية محاضرة 29

2- Sex chromosome inheritance

- الـ gene بيكون على الـ X أو على الـ Y كروموسوم
- عندنا الـ female بتكون XX ← والـ male بيكون XY ← .. والـ X ده الأطول والـ Y ده الأقصر
- وقلنا إن الأزواج متماثلة anatomically ←

So, female → XX → both typically identical .. But, male → XY →

← عنده X واحد فقط والـ Y مش زيه .. فأي جين على أحدهما سيظهر تأثيره.. لأنه مفيش جين آخر منافس على الكروموسوم الأخر

سواءاً كان dominant or recessive

طب إيه وضع الـ male ← Homo or heterozygous ؟؟؟؟

معندوش 2 شبه بعض .. فسموا اي جين موجود في هذا الوضع ← hemizygous (Either on X or Y)

X - linked recessive gene

- الكلام على pathological gene موجود على الـ X

- الـ female بتكون XX والـ Male زي ما احنا عارفين XY
- فلو الـ X هي الـ affected هنلاقي الـ male هو الـ diseased ·· لكن الـ female هنا ← carrier as it is a recessive gene
- لذلك أي مرض في الدنيا X - linked recessive ·· بيكون common in males
→ As G6PD, Douchenne myopathy, hemophilia A and B

ما تأثير الـ X - linked recessive على الوراثة ؟؟

- نفترض إن Male و female اتجوزوا ·· احتمالات الأولاد

XX VS XY

So, XX - XX - XY - XY

← في كل حمل female to male = 1: 1 (نسبة إنه يكون ولد أو بنت في كل حمل)

طب لو عندنا pathological gene عند الزوج وليكن G6PD ؟؟

احتمالات التوريث في الأولاد كالأتي ،،،

Here → father is diseased ·· Mother is Normal

→ So, all daughters → carrier

← خدوا الـ X من الأب (Male) ·· وكل الـ sons ← normal

- يعني كل الـ females (البنات) ← phenotype ← Normal ·· والـ genotype بتاعهم ← carrier

طب لو كانت الزوجة carrier وزوجها normal ؟؟

XX (الحرف الملون ده يرمز لل X diseased) دي الأم ·· واتجوزت XY normal person

XX VS XY

الإحتمالات كالآتي : XY - XY - XX - XX

تعالوا نفسر المكتوب فوق ده :

1- genotype →

نص الـ females ← carrier (XX) ·· ونص الـ Males ← diseased (XY)

2- phenotype →

All females → normal ·· 1/2 males → diseased

،،،،،، طيب ،،، لو الأم diseased والأب سليم ؟؟

XX VS XY

الإحتمالات كالآتي : XY XY - XX - XX

يبقا تفسير الكلام المكتوب ده :

1- Genotype

All females → carrier … all males → diseased

2- phenotype

all females → normal ·· All males → diseased

لذلك الخطورة أكثر على الولد

← وأخطر الـ generations ·· لو كان الـ gene في الأم ··

(فصدق رسول الله صلي الله عليه وسلم حينما قال (تخيروا لنطفكم فإن العرق دساس))

- فسواءاً كانت الأم carrier أو diseased لازم يأثر على الـ generation

الخلاصة

١. إذا كان الأب ← diseased ← كل الـ offspring في الـ phenotype ← بيكونوا normal
٢. إذا كانت الأم ← Normal ← الـ offspring كلهم normal
٣. إذا كانت الأم ← carrier ← نص الولاد هيكونوا diseased
٤. إذا كانت الأم diseased ← كل الولاد diseased وكل البنات carrier

السؤال يتسال إزاي ؟؟؟؟

يقولك الـ G6PD ده common in males ولا في الـ females ؟؟؟

الإجابة ،،، common in males

يقولك .. طب إمتى يجي في الـ female ؟؟؟

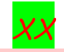
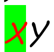
(لازم عشان تبقى diseased تكون homozygous)

1- diseased father & the mother is carrier

- أول إحتمال إن الأب diseased والأم carrier

2- diseased mother & farher

- أو الأم diseased والأب diseased

 XX VS XY 

3- turner $:

- طب ،،، افترضنا إن الـ female عندها X واحدة وعليها الـ gene وده هو الـ turner syndrome ودا الإحتمال الثالث الأم تكون carrier أو الأب diseased

4- new mutations :

- الإحتمال الرابع .. ان البنت عندها One gene ← So, carrier

← وان وهي fetus اتعرضت لـ mutation دمرت الـ gene X normal .. أصبحت homozygous

→ New mutation in a carrier

5- lyon's theory

الإحتمال الخامس .. حاجة عندنا اسمها lyon's theory

- افترضنا عندنا اثنين females كالآتي : XX - XX

So, both are genotypically → carrier

← والمفروض حسب قوانين الوراثة الـ phenotype بيكونوا Normal

- لكنهم وجدوا أحد هاتان الـ females ← Phenotypically normal .. والأخرى diseased

- فسرت هذا الكلام السيدة Lyon .. وقالت إن عندنا الخلية جواها الـ nucleus

← فوجدت إن الـ nucleus لا تستطيع أن تتحمل أكثر من X كروموسوم .. والـ X الزائدة ستصبح بره الـnucleus

- اللي برا دي بيحصلها condensation (وبتبقى non functioning) .. وتحتفظ بيها الخلية جنب الـ N وتكون حاجة اسمها Barr body

← لذلك الـ male معندوش الـ Barr body والـ female عندها

- ولو عندي X 3 يبقى عندي 2 Barr bodies

NB الخلية تحتفظ بالـ Extra X لتوريثه للخلايا القادمة عند الإنقسام

وقواعد الوراثة بتقول أي كروموسوم خارج الـ Nucleus .. يبقى non functioning وعليه فإن كل الجينات اللي عليه Non functioning

- في الحالة الأولى: (البنت اللي مظهرش عليها المرض)

- كان عندنا الـ chromosome - X .. اللي كانت جاية من الأم .. هي اللي مكونة الـ Barr body .. وهي اللي عليها الـ pathological gene

- أما اللي جاية من الأب هي اللي كانت موجودة جوا الـ Nucleus .. ومكنش عليها الـ pathological gene .. وهي اللي functioning

فبالتالي الـ female لا يظهر عليها تأثير هذا الـ pathological gene

- لكن الحالة التانية : (البنت اللي ظهر عليها المرض)

- الـ X اللي جاية من الأم موجودة جوا الـ nucleus وعليها الـ gene وهو شغال .. والـ X اللي جاية من الأب برا مكونة الـ Barr body ومش شغالة

- فعلي الرغم إن الـ gene بيكون recessive .. لكن الـ dominant (اللي هو الـ normal) موجود على الـ Barr body فبالتالي مش شغال .. فظهر تأثير الـ recessive على الرغم من وجود الـ dominant (اللي على الـ Barr body)

So, lyon's theory say that :

Female may be Genotypically carrier (XX) but pathological gene X present on functioning X chromosome so, phenotypically diseased

طب ما الفرق إذاً بين الـ male والـ female .. طالما عندها بردو X واحدة اللي هتظهر ؟؟

أقولك ،،، لا مش زي الـ male

- لأن الـ female عندها إحتمال إن الـ X المصابة تبقى جوا فتشتغل ويظهر الـ gene أو برا ومتشتغلش فلا يظهر الـgene

- لكن الـ Males معندوش غير X واحدة ودايماً جوا ،،، فبالتالي احتمال الإصابة في الـ Males دايماً أكتر

X - linked dominant

- يظهر لو homo or hetero

- ولكن بردو common in males .. لأن في الـ females ممكن يبقى عندها ،،، لكن موجود على الـ Barr body ← فميظهرش (Non functioning)

- ودا مرض وحيد فقط 1ry hypophosphatemic rickets

3- Y - linked inheritance

- الـ Y كروموسوم هو اللي عليه الـ gene ← Absolutely in males not in female

- وللأسف الشديد معظم الـ pathological gene اللي تحب تيجي عليه عبارة عن oncogenes (أمراض سرطانية)

← لذلك الأمراض السرطانية more severe and common in males

← لكن فيه استثناءات زي الأمراض السرطانية الخاصة بالـ genital system بتاع الfemales

- المفروض طالما الـ gene موجود عند الأب لازم يبقى موجود عند الإبن .. لكن في حاجات مظهرتش عند الأبناء وفسروها بالـ new mutation .. زي الـ hairy ear pinna

فالجينات قد تكون موجودة وقد تختفي

4- Co - dominant inheritance

- معناها إن الجين والجين المقابل له.. مفيش حد dominant على التاني .. ودي وجدوها في فصائل الدم

- إن لو واحد فصيلته A اتجوز B .. فالإحتمالات كالآتي :

A - B - AB - or O

ربما الزيجة كانت بين : BO VS AO

فطلعلنا الإحتمالات اللي قولناها BO (B) - AB (AB) - AO (A) - OO (O)

5- Intermediated inheritance

- افترضنا عندي dominant gene .. زي الـ shperocytosis مثلاً

So, genotype is Either Dd or DD → both are diseased

- وجدوا إن الـ homo الـ clinical picture موجودة عنده وعند الـ hetero .. لكن More severe in homo than hetero

- طب لو recessive زي الـ thalassemia .. rr - Rr

المفروض الـ phenotype normal.. لكن وجدوه عنده mild anemia ← Called thalassemia minor

6- Germ-line mosaicism

وجدوا حاجة غريبة في الـ family pedigree (شجرة العائلة) بتاعت عيلة معينة

NB : about family pedigree

- يرمز للـ male بمربع ويرمز للـ female بدايرة

يوصل بينهم بخط واحد ،،، معناها متجوزين .. لو خطين يبقوا قرايب

نفترض إتنين اتجوزوا وجابوا خمس عيالـ .. وليكن ولدين و3 بنات (طبعاً الدكتور بيرسم ع السبورة ☺)

(لما تلاقي المربع مظلل معناها الشخص diseased)

فوجدوا الأسرة دي كالآتي :

- عندهم أول طفل عنده مرض معين (والأب والأم ← normal geno and phenotype)

- وتاني طفل عنده نفس المرض وهكذا في كل الأولاد .. ودي صعب نفسرها بـ New mutation

← فظهرت ظاهرة germ-line mosaicism

← كلمة mosaicism .. معناها إن الشخص ده خليط بين normal (somatic cell) .. و abnormal cells (germ cell)

← وكلمة germ line ← معناها germ cell mutation (طفرات جينية في الـ germ cell بتاعت الأب أو الأم)

7- mitochondrial inheritance

- وجدوا في أسرة من الأسر :

الزوجة عندها مرض معين .. ورثته لكل الولاد والبنات (وده ميمشيش مع الـ X - linked recessive أو الـ X - linked dominant)

- وتابعوا الظاهرة دي في أحد الأبناء الـ diseased اللي اتجوز واحدة Normal

ووجدوا إن ولاده genotype and phenotype ← both normal

<u>ودي حاجة اسمها mitochondrial inheritance</u>

- وجدوا إن داخل الـ mitochondria يوجد أجزاء من الـ DNA (circular) قد يكون عليها جينات وقد تكون مرضية

(وعندنا حاجات اسمها mitochondrial disaese ← as mitochondrial encephalopathy)

- ووجدوا إن الـ Ovum فيها mitochondria لكن الـ sperm مفهوش .. فبالتالي لو الأم عندها المرض فالـ ovum هيكون فيها .. توصله لكل الولاد والبنات

- لكن الأب حتي لو عنده ... هيكون مش موجود في الـ sperm .. فبالتالي لا يوصله لا الى أولاده ولا الى بناته

8- Genetic hetero-genicity

- دي ظاهرة هنشوفها في الـ *differential diagnosis* بتاع الأمراض
- وجدوا إني ممكن الـاقي ‥ *different genotype may cause same phenotype*
- وجدوها في الـ *albinism* مثلاً… فأمراض كثيرة تعمل الـشكل ده (شكل الـ *albinism*)

← يعني جين الـ *albinism* أو جينات أمراض أخرى تعمل نفس الـصورة الـمرضية

9- Multi factorial inheritance

- توصلوا في الـنهاية إن الـ *gene* ما هو الا *risk factor* (في معظم الأمراض) و الـ *risk factor* التانية هي *environmental factors* …. ودي الـلي هنلاقيها في معظم الأمراض زي *G6PD*

سؤال …

الـ *head of sperm* فيه *Mitochondria* ؟؟؟

Mitochondria in tail only* وده مبيدخلش في الـ *ovum

Chromosomal aberration

معناها إنه حصل طفرات في الـكروموسومات

Etiology

طب إيه الـلي *etiology* ؟؟؟

كل الـلي هنقوله يعمل ← *germ line mosiacism* ‥ يعني غير موجودين في الـأباء لكن يظهر في الـأطفال

1- Old maternal age

- كل ما تقدم سن إنجاب الـزوجة ‥ كل ما كانت فرصة الـ *abnormality* أكبر

2- May viral infection

- لأنه بيدخل جوا الـخلية ،، فممكن يغير الـشفرة

فقد يغير في مواصفاتها وبعملي *Auto immune disease* (الـمصيبة لو دخل على الـ *gonadal cells*)

3- Teratogen drugs

- أدوية تصل للـ *gonadal cells* وتعمل فيها تغيرات

4- May exposure to irradiation

- أثرت على الـ *gonads*

5- May transmitted

من أحد الـأبوين

6- May gene factor

- *As fragile X - chromosome*

Mechanisms

إزاي تحصل ؟؟؟

A - Non disjunction

- حصل فيه *failure of separation of 2 homologous chromosomes*
- وده الـ *commonest* بتصل نسبته الـى 95 % (غالباً ده الـلي بيحصل)

- وعشان نفهمها هنتكلم على الـ *cell division* ‥ الـ *meiosis* :

الـخلية لما تدخل في الـ *meiosis* فيها 46 كروموسوم

1- In 1st meiotic division →

- كل الكروموسومات تترص في النص بتاع الـ *cells* .. كل واحد جنب أخوه ولافين على بعض

(كل واحد يتخيل المرسوم ع السبورة بطريقته)

- تطلع من طرفي الخلية خيوط *centeriole fibers* وتمسك في الـ *centeromere* بتاع الـ *chromosomes* .. وتتشد ←

- فتفصل الـ *chromosomes* عن بعضها الى أحد طرفي الخلية .. ويتكون في النهاية خليتين كل خلية فيها 23 كروموسوم

2- 2nd meiotic division :

عبارة عن *mitosis* .. يكون 4 خلايا كل خلية فيها 23 كروموسوم

- افترضنا إن الـ *ovum* جالها *sperm* عملها *fertilization* (فيه X) .. هيتكون *zygote* ← 46 *chromosome* (شبه الخلية الأصلية)

ما معنى الـ *non dis junction* ؟؟؟

معناها إن نتيجة *teratogen* معين ،،، واحد من الـ *fibers* بتاعت الـ *centriole* دي اتقطعت

(سواءاً كان الـ *teratogen* ده *drug* أو إشعاع أو *viral* أو مع تقدم سن الأم ،، لأن فرصة تعرضها للـ *teratogen* زادت)

- هنا بقى ← ناحية واحدة شدت

- افترض في الأم ← 2 اتشدوا ناحية خلية بالتالي هيكون عندنا 24 *chromosome* والتانية فيها 22 *chromosome*

So, 2 ova formed → 1st contain 22 chrosomes & the 2nd contain 24 chromosomes

- فلما الـ *zygote* يتكون :

1- if sperm (contain 23 chromosomes) fertilize 1st ovum (that contain 22 ch.) → so, zygote = 45 ch.

- ففي الحالة دي اتكون فيها *zygote* 45 ← هنا كل الـ *chromosomes* موجود منها 2 ما عدا *chromosome* زيادة مفيش منه غير واحد

ففي الحالة دي بقول على الشخص ده ***monosomy*** للكروموسوم ده وليكن 21

→ So called , monosomy 21

If 13 → called monosomy 13 ....etc

← لأن في حالتنا دي الأم خدنا منها الـ *Ovum* اللي مفهاش الـ *chromosome* (مثلاً الـ 21) والأب كان الـ *sperm* فيه 21

.. لذلك بنسميه *monosomy 21*

2- if sperm (contain 23 chromosomes) fertilize 2nd ovum (that contain 24 ch.) → so, zygote = 47 ch.

- هنا الـ *sperm* خد الـ *ovum* اللي فيها 2 *chromosome* (وليكن 21)

لذلك بقى عندي 3 كروموسومات من الـ 21 .. منها 1 من الأب و 2 من الأم

→ So, called trisomy 21 , trisomy 13 ....etc.

- فالـ *non disjunction* ادتنى احتمالين فقط ← *Monosomy or trisomy*

وعندنا قاعدة في الوراثة .. إن أي *Monosomy* بيموت ← بيحصله *early abortion* .. الا إذا كان X ← زي الـ *turner syndrome*

- والـ *trisomy* منه أمثلة كثيرة .. منها الـ 21 وده الـ *Down syndrome* والـ 13 كمان في منه *trisomoy*........ هناخدهم ان شاء الله

- الأم *normal* في عدد الـ *chromosomes* .. لكن المشكلة في الأولاد (وغالباً نتيجة *old maternal age*)

انتهت محاضرة 29 ويا رب تكونوا استفدتوا منها

نهاية محاضرة 29 - بداية محاضرة 30

نكمل الـMechanism

B - Breakage

إحنا عارفين ان الـ chromosomes ينقسم الى :

- Short arm that has 2 regions
- Long arm that has 3 regions

الـ mechanism الـتاني معناه حصل كسر لـ region معينة .. مثلاً الـ region الـتاني في الـshort arm

فما نواتج هذا الـكسر ؟؟؟

1 - Deletion → means Broken part is deleted (lost) .. مسحت جزء

- ونرمز ليها في الـ genetics برمز dash " - " .. طب عايزين نكتب ده بلغة الـ genetics

← فمثلاً chromosome رقم 9 ← 9 P 2 -

معناها deletion في الـ region رقم اتنين في الـ short arm بتاع الـ chromosome رقم تسعة

← طب لو قولتلك - 5 P

معناها حصل deletion في للـ short arm بتاع الـ chromosome رقم 5 .. ودي هنشوفها الـمرة الـجاية إن شاء الله

← طب لو كتبتلك - 21 Q

معناها حصل deletion للـ Long arm بتاع الـكروموسوم رقم 21 (زي اللي بيحصل في الـ anti mongolism)

← طب لو قلتلك .. - 4 P

معناها حصل deletion في الـ short arm للكروموسوم رقم 4

2- transloacation :

- افترضنا عندنا داخل خلية paired chromosome وعندي paired another (والـاتنين acrometacentric)
- لو حصل كسر في الـ short arm بتاعهم وكل واحد إدى الـجزء الـلي اتكسر للتاني Called translocation
(مش شرط short لكن ممكن أي حاجة) .. وبيرمزوا لها بالـرمز t (t small)

نكتبها إزاي ؟؟؟

نفترض إن عندي chromosome رقم 10 و 20 .. وان الـمشكلة في الـ short arm

(هنبه تاني وتالـت وعاشر .. انا بكتب الـنطق لكن طريقة الـكتابة قد تكون مختلفة)

tp (10 - 20) → means translocation of short arm between 10 & 20 chromosome

وخلي بالـكم نكتب الـصغير قبل الـكبير 10 وبعدين نكتب 20 (وليس 20 ،،،،، 10)

طيب الـ long arms 2 لزقوا في بعض والـ short arms 2 لزقوا في بعض .. نكتبها إزاي ؟؟؟؟

tp (10 - 20) + t Q (10 - 20)

- يهمنا من رقم 2 حاجة بنسميها balanced translocation carrier

طاب ايه اللي بيحصل في الـ balanced translocation carrier ؟؟

- نفترض إن أنا عندي خلية .. فيها من كل كروموسوم 2

وعندي ← 2 acrocenteric chromosome (يعني الـ short arms قصيرين جداً)

حصل الـآتي ،،

- حصل كسر في الـ short arm بتاعهم واتشالوا

- اللي اتشالوا قصيرين جداً والجينات اللي عليهم غير معروف وظيفتها .. (وقد يكونوا موجودين ،،، لكن مش شايفينهم .. مفيش وسائل تكبير)
- والـ Long arm بتاع كروموسوم مسك في الـ long arm بتاع التاني
- وبكده العدد الكلي للكروموسومات قل .. هنا 45 عدداً .. لكن functionally ← 46

→ Called balanced translocation carrier

هو شخص طبيعي ،،، لكن أثر الكلام ده هيبان في الـ generations القادمة

3- Inversion :

- نفترض إن أنا عندي كروموسوم اتكسر .. أصبح حتتين .. حتة منهم اتقلبت ولحمت تاني Called inversion

يكتبوها بلغة الـ genetics ← " in " (IN SMALL LETTERS)

4- ring chromosome :

- افترضنا عندي chromosome شلنا منه حتة من طرف الـ short arm وحتة من طرف الـ long arm .. و الكروموسوم لف على نفسه والطرفين المكسورين لحموا في بعض
- (شكله بقي زي الحلقة) Called ring chromosome .. هنشوفوا في الـ karyotyping إن شاء الله

C - ISo- chromosome formation :

- عندي خلية بعد الـ 1st meiotic division .. فيها من كل كروموسوم واحد .. عددها الكلي 23 كروموسوم
- والـ 2nd ← meiosis ← عبارة عن mitosis

← تبدأ الـ chromosomes تترص في صف واحد .. والـ fibers تمسك في الـ chromatid اللي ناحيته .. فيفك الـ 2 chromatid عن بعض من الـcentromere

← وكل chromatid هيكون المكمل له

فكل خلية بقى فيها كروموسوم (كروماتيد قديم (أصلي) وكروماتيد جديد هي خلّقِتُه)

- هنا بقا في الـ iso chromosome .. الـ fibers مسكت في أماكن غير مظبوطة

← فكسرت الكروموسوم بالعرض فأصبح الـ short arm لوحده والـ Long arm لوحده .. ولما يتشدوا كل واحد يروح في ناحية

- ثم كل chromatid هيبدأ يكون المكمل .. فالـ short arm هيكون short arm زيه والـ Long arm هيكون long زيه
- فلما نبص على الخلية هنشوف كروموسوم (بتاع الـ 2 short) قصير وهنشوف كروموسوم في الخلية التانية كبير

← لكن ،،، هيبان تحت الميكروسكوب إن الـ centromere **<u>في المنتصف تماماً</u>**
وإحنا قلنا إن عمره ما يبقى في النص تماماً

- وهنلاقي الـ regions في الـ short زي التاني بالظبط (Mirror shape) ..

والكرومسوم اللي بالشكل ده بيسموه iso chromosome وليس كروموسوم

وده يعمل مشاكل في الوراثة ؟؟؟؟ أيون ،،،،

- عند الـ fertilization هيتكون zygote ← وله احتمالين :

1- With 3 short arms + 1 long arm

فممكن عليهم جينات مرضية مثلاً تعمل مشاكل زيادة ← 3 short arms ←

وهنا قد نكون فقدنا جينات مهمة ← 1 long arm ←

2- Or With 3 long arms + 1 short arm

يرمز للـ iso chromosome بالرمز i أو is

Classification of chromosomal aberration

ينقسم الى ،،،

1- Numerical : عيوب عددية

A - May defect in 1 paired chromosome

- بالزيادة أو النقص ·· بيسموها ،،، called an euploidy

- يا إما بالزيادة ← trisomy ويا إما واحد ناقص ← Monosomy

& both are Due to non disjunction

أمثلتها

1- autosomal → trisomy 21 (Down $) , trisomy 13 ....etc

2- sex chromosomes :

a- X chromosome → 3 X → super female

→ may XXY → klienfilter syndrome

b- Y chromosome → XYY → super male

- الـ monosomy مفيش واحد منهم بيعيش غير الـ turner syndrome

B - All paires of chromosomes

- حصل تضاعف في كلهم Called polyploidy ودي يا إما :

a- triploidy :

- افترض ovum حصلها fertilization بـ 2 sperms ← Called triploidy تحتوي علي ← 3 كروموسوم من كل نوع ← 69 chromosomes ← as in vesicular mole → Early abortion

b- tetraploidy :

- عندنا الـ zygote فيه من كل كروموسوم 2 ·· واللي بيحصل فيه بعدين mitosis

← يعني بيترصوا في صف واحد وتتقسم كل الـ chromosomes الى 2 chromatid ·· وكل chromatid هيكون أخوه ويعمل chromosome

ثم الخلية تتقسم بالنص وتعمل خليتين ←

- هنا بقا حصل مشكلة ← Failure of separation of cell (ما انقسمتش بالنص ·· فضلت زي ما هي)

← أصبح في الخلية من كل كروموسوم 4 ← called tetraploidy

2- Structural عيوب شكلية as :

- Deletion
- Ring chromosome
- Translocation
- Isochromosome

- وبنزود عليهم حاجة اسمها duplication

- مثلاً عندنا chromosome الـ region رقم اتنين اتكسر وانفصل تماماً عن 1 و 3 وقربوا (1 و 3) ولزقوا في بعض

ملخصها ،، حصل breakage في 2 identical chromosomes ،، واللي اتكسر راح لزق في الآخر

(هنلاقي region مكرر في أحدهما وليكن 3 - 2 - 2 - 1 والتاني ناقص ← 3 - 1)

ودا يعتبر نوع من أنواع الـ translocation

3- Mosaic :

- شخص عنده خلايا طبيعية وآخرى غير طبيعية قد تكون structural أو Numerical،، خليط called mosaic

Down syndrome

كل حاجة فيه مهمة

- مفيش طالب هيدخل لجنة مفيهاش Down ،، وبينزل حالة وبيبقى هدية

- مشكلة الـ Down سببها إن عندي 3 of chromosome 21

→ Which is acrocentric chromosome And also, short chromosome

فالـ short arm قصير جداً لدرجة إن علماء الوراثة بيقولك ،،،

إن الجينات الموجودة على الـ short arm بتاعته لا نعلم لها أي وظيفة (في حالة عدم وجودها لا تظهر أي مشاكل)

Types (cytogenic type) = الميكانزم

علي أساس الـ mechanism عندي تلت أنواع

1- Non disjunction (Very common)

- failure of separation of chromosome 21 ،، So, zygote contain 2 of 21

- والأم طبيعية (عندها 46 كروموسوم) ،، والـ zygote عدده 47 كروموسوم

- 95 % of Down is non disjunction type .
- ↑ incidence with ↑ age of mother →

فأي عيل داون غالباً المشكلة في الأم (سنها بالتحديد ،، وبالتحديد بعد 35 سنة)

← لدرجة انه بيقولك ،،،الست اللي تخلف عند سن 36 سنة فرصة إنها تخلف عيل Down ← 0.5 %

← وهذه النسبة تتضاعف كل 3 أعوام

So, 39 years → 1 % , 43 years → 2 % & 45 years → 0 % (Menopause)☺

- نادراً ما تكون المشكلة في الزوج

2- Translocation

- Represents 4 % of Down

- تحصل في الـ stem cell في الـ testes والـ ovary

- عندنا كروموسوم 21 ،، ونفترض عندنا كروموسوم آخر وليكن 13 مثلاً ← اتشال الـ short arm بتاع الـ21 والـ13

← ثم الـ Long arm بتاع الـ21 ،، Translocated الى الـ Long arm بتاع الـ13

وده اللي سمناه Balanced translocation carrier ← لذلك الكروموسومات عددياً 45 chromosome

- وبعدين هتنقسم الخلية الى 2 gametes (by 1st meiotic devision)

فالـ Long arm بتاع 21 لازق في الـ long بتاع الـ13 ،، وهما الاتنين تحركوا لناحية والخلية التانية اللي اتكونت فيها 13 لوحده والـ 21 لوحده

الدكتور بيرسم ع السبورة .. بس تعالوا اقولكم اللي أنا فهمته .. وعلي فكرة وارد انه يكون غلط ☺

أنا عندي في الخلية العادية 46 كروموسوم .. 2 of 13 + 2 of 21 + 42 others

- اللي حصل هنا ان واحد من كروموسومي 21 لزق في واحد من كروموسومي 13 فبقي عندي الآتي :

42 other chromosomes + 1 of 13 + 1 of 21 + one adhesied 13&21 = 42 + 3 = 45 chromosomes

لحد كده عرفنا من فين جه 45 كروموسوم .. تمام

- هتيجي الخلية دي تدخل في انقسام ميوزي أول (الانقسام الاختزالي) :

لو خلية عادية هيترصوا الكروموسومات ال 46 في وسط الخلية .. والمفروض كل ناحية تاخد النص (23) ويتكون خليتين في كل واحدة منهم 23 كروموسوم ..

42 others + 2 of 13 + 2 of 21 give → 2 (21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 23 chromosomes)

- هنا بقي الشكل مختلف .. احنا عندنا 45 ← 42 others + 1 of 13 + 1 of 21 + 1 adh.

So, give 2 cells .. 1st one contain → 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 23 chromosomes

& other cell contain → 21 others + 1 adh. = 22 chromosomes → عددياً وليس وظيفياً

- هنسمي الأولي A1 وهنسمي التانية A2 .. لذلك :

A1 = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21+1+1=23 chromosomes

A2 = 21 others + 1 adheised (13&21) = 21+1 = 22 chromosomes

الإحتمال الثاني ،،، (كل اللي جاي ده الدكتور كان بيرسم فيه ..)

في عندنا هنرسم 2 of 21 وعندنا 2 of 13 .. جوا الـ stem cell

اللي حصل كالآتي ،،،الـ long arm بتاع الـ 21 تحرك للناحية التانية ومسك في الـ long arm بتاع 13

فلما تنقسم الـ stem cell هتديني 2 gametes

في ناحية هتلاقي 13 لوحده والناحية التانية 21 لوحده ومعاه الـ Long arm بتاع 21 لازق في الـ Long arm بتاع الـ13

اللي استنتجته وفهمته كالآتي :

ان أنا عندي خلية 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 .. وهي بتنقسم ميوزياً حصل الآتي :

واحد من بتوع 21 اتلهف وجري ع الناحية التانية ولزق في واحد من بتوع 13 فكانت المحصلة كالآتي ..

تكونت خليتين وليكن B1 & B2

B1 = 21 others + 1 of 13 = 21+1 = 22 chromosomes

B2 = 21 others + 1 of 21 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً

لكن وظيفياً ..

B2 = 21 others + 2 of 21 + 1 of 13

الإحتمال الثالث ،،،

عندنا stem cell فيها 2 of 21 و 2 of 13

حصل الآتي ،،،

حصل كسر عند الـ long arm بتاع 13 ،،، فالـ Long arm بتاع 13 تحرك للناحية التانية ومسك في الـ long of 21

ولما تنقسم الخلية هلاقي في ناحية 13 لوحده والناحية التانية الـ Long arm بتاعه ولازق في الـ Long بتاع الـ21 والـ 21 لوحده

اللي فهمته كالآتي :

ان أنا عندي خلية 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 وهي بتنقسم ميوزياً حصل الآتي :

واحد من بتوع 13 اتلهف وجري ع الناحية التانية ولزق في واحد من بتوع 21 فكانت المحصلة كالآتي ..

تكونت خليتين وليكن C1 & C2

C1 = 21 others + 1 of 21 = 21+1 = 22 chromosomes

C2 = 21 others + 1 of 13 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً

لكن وظيفياً ..

C2 = 21 others + 2 of 13 + 1 of 21

هنشوف الـ Other gametes (هنعتبر اللي عندى ده Ovum واللي جاي sperm مثلاً)

هنشوف الـ gametes بتاعتها

فيها واحد من 13 وواحد من 21 (الكلام علي Sperm (دي الـ testis))

(الـ stem cells عند الأم 45 كروموسوم .. لكنهم Functionally 46)

- يعني جاي sperm فيه الآتي وهنرمزله بالرمز S

S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21 + 1 + 1 = 23 chromsomes وده الطبيعي

كل اللي جاي في المربع من استنتاجي الشخصي بعد عناء شديد من الحسابات .. مش من التفريغ

خلاصة اللي أنا فهمته من القصة دي .. وأنا غير مسؤول اذا كان استنتاجي ده غلط .. ولو مش مقتنع حاول تتأكد بطريقتك :

احنا قلنا ان البويضة هتكون حاجة من الآتي (سمناهم عشان منتوهش) :

A1 = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21+1+1=23 chromosomes

A2 = 21 others + 1 adheised (13&21) = 21+1 = 22 chromosomes

B1 = 21 others + 1 of 13 = 21+1 = 22 chromosomes

B2 = 21 others + 1 of 21 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً

لكن وظيفياً ..

B2 = 21 others + 2 of 21 + 1 of 13

C1 = 21 others + 1 of 21 = 21+1 = 22 chromosomes

C2 = 21 others + 1 of 13 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes عددياً

لكن وظيفياً ..

C2 = 21 others + 2 of 13 + 1 of 21

& S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21 + 1 + 1 = 23 chromsomes وده الطبيعي

NB· Normal cell (= N) = 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 = 46 chromosomes

- تعالوا نشوف لما يحصل fertilization هيتكون zygote فما هي احتمالاته : (هنرمز للـ zygoute بالحرف Z)

1- S Vs A1 → normal

- A1 = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21 = 21+1+1=23 chromosomes

- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = A1 + S = 42 others + 2 of 13 + 2 of 21 = N = 46 chromosomes عددياً

وكذلك وظيفياً .. شخص طبيعي

2- S Vs A2 → normal but balanced translocation

- A2 = 21 others + 1 adheised (13&21) = 21+1 = 22 chromosomes
- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 1 adheised + 1 of 13 + 1 of 21 = 42+1+1+1 = 45 عددياً

- لكن وظيفياً :

أنا عندي 2 من 13 و 2 من 21 .. لكن 2 لازقين في بعض يبقي ده (Balanced translocation carrier) .. الـ zygote زي الأم

3- S Vs B1 → monosomy 21 يموت

- B1 = 21 others + 1 of 13 = 21+1 = 22 chromosomes
- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 13 + 1 of 21 = 21+2+1=45 = monosomy 21 → يموت

4- S Vs B2 → trisomoy 21

- B2 = 21 others + 1 of 21 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes
- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 21 + 1 of 13 + 1 adheised = 42+2+1+1=46 عددياً

- لكن وظيفياً :

- أنا عندي 2 من 13 و 3 من 21 ← trisomy 21 (Down $)

(اتنين لازقين في بعض→ Down contain 46 chromosome But functionally 47)

5- S Vs C1 → monosomy 13 يموت

- C1 = 21 others + 1 of 21 = 21+1 = 22 chromosomes
- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 21 + 1 of 13 = 42+2+1=45=monosomy 13 يموت

6- S Vs C2 → trisomy 13

- C2 = 21 others + 1 of 13 + 1 adhesied (13&21) = 21+1+1= 23 chromosomes
- S = 21 others + 1 of 13 + 1 of 21

So, Z = 42 others + 2 of 13 + 1 adheised + 1 of 21 = 46 عددياً

- لكن وظيفياً :

- أنا عندي 2 من 21 و 3 من 13 ← trisomy 13

(اتنين لازقين في بعض→ contain 46 chromosome But functionally 47)

نرجع تاني للتفريغ .. واللي غالباً مش هتفهم منه حاجة .. لان كل الكلام ده بيتشرح بالرسم المفصل :

الاحتمال الأول ،،،

Zygote formation → 2 of 13 and 1 of 21 → Monosomy of 21 → يموت

الاحتمال الثاني ،،،

2 of 13 and 3 of 21 →Trisomy of 21 (Down contain 46 chromosome But functionally 47 →

(اتنين لازقين في بعض

هنا الأم 45 و functionally ← 46 لكن في الـ non disjunction الأم ← 46 والإبن ← 47

الإحتمال الثالث ،،،

Zygote → 2 of 21 + 2 of 13

لكن 2 لازقين في بعض (Balanced translocation carrier) الـ zygote زي الأم

الإحتمال الرابع ،،،

2 of 21 + 2 of 13 ·· محدش لازق في التاني وده Normal

الإحتمال الخامس ،،

- zygote → 2 of 21 + 3 of 13 → Trisomy 13

الإحتمال الأخير ،،،

- Zygote → 2 of 21 + 1 of 13 → Monosomy of 13 →يموت

فلو كانت الأم balanced translocation carrier (21 لازق في other chromosome) فما احتمالية الحمل القادم ؟؟؟؟

في كل حمل حاجة من أربعة :

1- 25 % → Down
2- 25 % → balanced translocation carrier
3- 25 % → normal
4- 25 % → trisomy of the chromosome

(خد بالك محطناش الـ monosomy بتاع 13 أو 21 لأنهم بيموتو early abortion)

- ففي كل حمل احتمال تجيب Down ← 25 % ·· بعض المصادر تقولك 33 % ·· لأنه لا يعتبر الـ trisomy بتاع الكروموسوم الأخر

- في الإمتحان تقول الرأيين :

1- إذا أخذت في الإعتبار الـ Other trisomy فهيكون 25 %

2- إذا لم أخذه في الإعتبار هيكون 33 %

- لما عملوا survey على السيدات اللي عندهم balanced translocation carrier (21 adhese to other chromosome)

لقيوا نسبة الـ Down لا تتعدى الـ 10 - 15 % (As actual risk incidence)

ليه النسبة نزلت عن 25 % ؟؟؟

- لأن الـ Down بيبقى معاهم anomalies أخرى فممكن يموتوا قبل الولادة (Early abortion)

- هنعتبر إن الأب كان balanced translocation carrier فالمفروض ان النسبة لا تتغير

لكن لما عملوا survey عليهم لقيوهم 2 - 5 %

ليه النسبة نزلت عن 25 % ؟؟؟

- قالك إن الـ sperm اللي هيعمل Down فيه extra chromosome ·· وبالتالي هيكون أتقل من الطبيعي motility ↓

← فالـ sperm الطبيعية هتوصل قبله وتعمل fertilization

فصدق رسول الله حين قال " تخيروا لنطفكم فإن العرق دساس "

- إذا كان بقا الـ 21 لازق في نفسه ·· حصل كسر في الـ 21 فالـ 2 long arm بتوعهم لزقوا في بعض فمعنديش الا إحتمال واحد ·· ناحية فيها 2 of 21 ·· والـ gametes التانية مفيهاش 21

← نفترض حصل fertilization بـ sperm طبيعي ،،،
- لو للـ gametes اللي مفيهاش 21 ·· Monosomy 21 ← هيموت (تسقط)
- لو الـ gamete اللي فيه 2 of 21 ·· Trisomy of 21 ← Down
← فنسبة الـ Down في كل حمل 100 % ·· (لأننا منحسبش اللي هيموت) abortion ·· وده أكتر أنواع الـ balanced translocation
- ولو كانت في الزوج (نفس القصة) ← لكن الـ sperm اللي فيه 3 of 21 تقيل ·· فغالباً مش هيوصل (اللي هيوصل الـ sperm اللي مفهوش 21)
← فكل مرة غالباً الست دي هتحمل في monosomy of 21 ← abortion ·· فتلاقيهم كل ما تحمل تسقط

ودي رسالة للي هيشتغل منكم نسا إن شاء الله

History of repeated abortion → May balanced translocation of husband

3- Mosaic mongol 1 % :

خليط بين خلايا Normal وخلايا trisomy 21 ·· لا توجد مشكلة في الزوج أو الزوجة

نهاية محاضرة 30 - بداية محاضرة 31

سؤال ،،،

ليه الـ balanced translocation carrier ·· ليه سموه بهذا الإسم ؟؟؟

الإجابة ،،، لأنه ده شخص عنده translocation (2 كروموسوم لازقين في بعض) ·· وعلى الرغم من ذلك ،،،
→ No abnormality could be detected

General clinical presentation of any autosomal chrosomal disorders

1- Mental retardation

- دي degrees لكن ،،، مش شرط إنه يكون idiot (أهبل)
- والكلام في العيل ده هيبقي متأخر و الـ sphincter control متأخر

2- Growth retardation

- كلهم هيتأخروا في المشي والجلوس والتسنين وفي الزحف ·· وكل ده لازم أسأل عليه في الـhistory

3- All ↓ brain sized → microcephaly

All ↓ in head circumference

4- May multiple congenital anomalies

- أي واحد مننا ممكن يكون عنده واحد ·· أو اتنين anomaly لكن مش Multiple
- والكلام هنا عام ·· لكن في كل disorder هنعمل stress على حاجات معينة يلزم وجودها في حالات معينة

طب هما إيه ؟؟؟

a- Eye

- *May micro ophthalmia* حجم العين صغيرة

- Cataract or glaucoma

b- May lip anomaly

- Cleft lip , Cleft palate Or both

c- Congenital heart disease

- In Down ➔ common AV canal ومفيش مانع يكون حاجة تانية
- Trisomy 13 ➔ left to right shunt ,,, midline defect

d- Hernias

- Umblical or inguinal

خاصة اللي عنده Hypotonia

e- Genital anomalies

- May as bilateral un descending testis ➔ called cryptochidism

لكن أي حد معرض إنه يكون Unilateral un descending testis

d- Limb anomalies

- Poly dactyl (صوابع زيادة)
- Rocker bottom heel

← كلنا عندنا في الـ foot .. كعب الرجل (الـ heel) .. لكن ،،، لو عملنا complete dorsiflexion هنلاقيه اختفي

← لكن هنا عندهم موجود حتي لو عمل complete dorsiflexion

(وكل اللي عدي من anomalies .. اكتبها مع كله لو اتزنقت)

Specific manifestations in Down syndrome

هنأجل الـ clinical pictures كمان شوية
هيقولها علي الداتا شو في محاضرة أخري

Associated anomalies

1. Congenital heart disease
2. GIT anomalies

- Pyloric stenosis
- May dudenal atresia لم يتكون
- May congenital megacolon

3. Renal anomalies : as

- Polycystic kidney
- Or Ptosed kidney (in pelvis)
- Or horse shoe kidney

4. Anomalies in thyroid

- May associated with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's)

Causes of death in Down

1- Associated anomalies as :

- *Renal failure*
- *Congestive heart failure*

2- *Associated repeated infection*

ليه ؟؟؟

لأن عندهم *severe hypotonia* .. لدرجة إنك ممكن تلف رجله حوالين رقبته *(acrobatic sign)*

ده كمان تلاقي عنده كرش (وهو واقف) و *hernia* و *Ptosed liver and spleen* و *Weak respiratory muscles*

سؤال شفوى ،،،،،

Causes of repeated infections in Down syndrome

وخصوصاً الـ *chest infection* ؟؟؟؟

1) *Hypotonia*

Shallow respiratory movement + weak cough reflex

2) *Congenital heart disease*

Lung congestion and plethora

3) *Associated T cells dysfunction*

So, ↓ *humoral and cell mediated immunity*

N.B. Incidence of leukemia →

← أد الـ *normal* بـ 20 مرة

→ & *Leukemia cause* ↓ *immunity*

4) *so, Leukemia* ↑ *incidence of infections*

3- *Mental retardation*

لإنه لا يعرف ما يضره مما ينفعه .. فقد يعرض نفسه للمخاطر اللي ممكن تموته

4- *Leukemia*

كافية إنها تموته

5- *Un explained sudden death.*

تعالوا نبص على الـ *clinical pictures* في الـ *Hand*

A - sedni crease , complete simian crease or incomplete Simian crease :

عندنا في الإيد *3 main crease* :

1- *longitudinal crease*

2- *proximal horizontal crease*

والاتنين دول ما بين الـ *hand* والـ *thumb* (رقم 2 جاي من الـ *lateral* ومبيكلمش للأخر (

3 - جاي من الـ *medial side* ← *Distal horizontal crease*

مشكلة الـ *Down* إيه ؟؟؟

- ممكن نلاقي الـ *proximal horizontal* .. كمل للأخر *called sedni crease*

- أو مفيش distal والـ proximal مكمل للأخر ← Called complete simian crease
- أو ممكن عنده another crease ← كبير زيهم (يوصل بينهم) والـباقي Normal
بحيث إن الـعيان لو عمل partial flexion تلاقي عنده زي complete simian crease
ودي ممكن نلاقيها في ناس كتيرة مننا ← Called incomplete Simian crease

B - brachy dactyl صوابعهم قصيرة

C - rudimentary <u>middle</u> phalanx of little finger .

- ممكن نلاقي الـ Little finger نلاقي فيه ← 2 crease only ← rudimentary <u>middle</u> phalanx

D - incline dactyl

- وأحياناً نلاقيه متني للجنب شوية Called inclino dactyl

Investigations

1 - In all genetics → Karyotyping

- لكن هنا الـ Karyotyping مش عشان أشخص Down ← لأنه clinical diagnosis
- لكن بعمله عشان أعرف الـ cytogenic type of Down
أ - لو طلع 47 (الـ 3 بتوع الـ21 جنب بعض) ← non disjunction
ب - لو 46 ← لكن لازقين في بعض ← translocation
ج - لو خلايا 46 وخلايا 47 ← mosaic pattern

2 - Chest X -ray

<u>سؤال شفوى ،،،،</u>

ليه بنعمل chest and heart X -ray في الـ Down ؟؟؟

-1 ممكن أشخص congenital heart disease (الـاقيه كبير)
-2 أو ممكن الـاقي أي صورة من صور الـ chest infection زي الـ Pneumonia
-3 ممكن الـاقي enlarged mediastinal lymph nodes (If associated with leukemia)
-4 أو ممكن .. May associated Hashimoto's thyroiditis ... تبان retro sternal goiter

3 - Investigations for Leukemia

خايف ليجيله leukemia .. نخليهم يعملوا CBC كل 6 شهور .. لو فيها مشكلة لازم نعمل bone marrow examination
→ BM examination for early detection of leukemia

4 - Thyroid function

لو الـ thyroid كبيرة

5 - Sonar on abdomen

6- ECG and ECHO

لو شاكك في الـ heart

7 - Barium study

8 - IQ → for associated MR

Treatment

No thing .. Only special care and supportive treatment

What about future pregnancy ???

وده سؤال هام شفوى ،،،

يقولك تنصح الأم دي تخلف تاني ولا لأ ؟؟؟؟

لازم يبقى عندي *Karyotyping*

- لو طلع إن الولد ده 47 كروموسوم (يعني *non disjunction*) .. فالمشكلة في الأم

نسالها يا ترى ده أول ولد *Down* ؟؟؟ (مش شرط بعد 35 سنة)

1- افترضنا كان أول ولد تخلفه *Down* وكان سنها صغير .. نقولها خلفي لكن مع كل حمل هنعمل *trophoblastic biopsy* (نعمله في أول 8 - 6 أسابيع) أو نعمل *amniocentesis* (غير مفضل) .. وده مع كل حمل ،،،

← فلو طلع *Down* نقدر نعمله *abortion* بدون الدخول في محاذير دينية (ممنوع إننا نعمل *induced abortion* بعد 12 أسبوع)

فالـ *trophbalstic* بنعملها في أول 8 - 6 أسابيع .. وساعتها ممكن نعمل *abortion*

- لكن الـ *amniocentesis* معانا معاها مشاكل .. لأننا بنعملها بعد 14 أو 13 أسبوع فبالتالي مش هتقدر تعمل *abortion*

2- لكن لو كان ده أخر ولادها يعني معاها اللي قبله طبيعين

← نقولها نصيحة لله ،،، نستكفي بهذا القدر من الأولاد وخدي *contraceptive*

- لكن لو الأم رفضت ،،، نقولها طيب مع كل حمل اعملي *trohpobalastic*

- لو عملنا *karyotyping* والولد طلع 46 ومعاه *extra chromosome* (يعني لازقين في بعض)

← لو كان 21 لازق في *other* ← ففي فرصة كبيرة يجيبه أطفال طبيعين .. فنعاملها زي الـ*Non disjunction*

← لكن لو كان 21 لازق في 21 .. فمفيش فرصة يجيبوا عيال طبيعين فننصحها تعمل *tubal ligation* (نصيحة فقط)

Trisomy 13

سهل أووووي

NB في الـ *amniotic fluid* بنشوف أي خلية ونعملها *karyotyping*

- هنا في الـ *karyotyping* هنلاقي كروموسوم 13 فيه منه 3

سؤال ،،،

Enumerate autosomal chromosomal aberration and discuss one of them ??

فلازم تتكلم عن الـ *Most common* اللي هو *Down*

Types

As Down with same risk factors (as Down بالظبط)

Clinical pictures

1. *Mental retardation*
2. *Growth retardation*
3. *Microcephaly*

4. *Multiple congenital anomalies*

هنقول الـ *general* اللي قولناها .. بس ،،، هنركز على 3 حاجات يلزم وجودهم

A- All defects are Midline defects

- *Eye* → قول كل حاجة فيها
  - *May single eye* نازل بعين واحدة في النص *called cyclopia*

- *Nose* → *may single nostril called cebocephaly* (فتحة واحدة)
- *May cleft lip and cleft palate*
- *May thyroglossal cyst*
- *May heart defects* → *Midline defects (VSD, ASD and PDA)*
- *Umblical hernia*
- *May absent of anterior abdominal muscles*

نشوف كل الـ *organs* تحت الجلد مباشرة مش محتاج *palpation*

- *Genital defects*

مشهورة أووي حكاية الـ *Un descending testis* + الـ *hypospedius*

B- ?????? ممكن تكون *polydactyly*

C- Capillary hemangioma

Investigations

Karyotyping + investigate anomalies

Treatment

As Down

بس متجبش سيرة الـ *Leukemia*

Trisomy 18 (Edward syndrome)

Types

As Down

Clinically

الأربع حاجات +

Specific manifestations

1- Hyper tonia

الطلبة بتوع الماجستير والدكتوراة يفتكروه *CP (cerebral palsy)*

- In trisomoy 13 ➔ may hypo , may hyper
- Down ➔ hypo

2- Prominent occiput

3- Ears

في الـ Down هلاقي شكلها طبيعي وحجمها صغير .. بس Low set ears

- في الطبيعي .. المفروض إني لو أخدت خط من الـ Lateral angle of the eye لورا .. المفروض إنه يعدي في الـ tragus بتاع الـ ear ← لكن في الـ Down (وكل الـ chromosomal كدا) الودان تحت هذا الخط

- هنا في 18 ➔ Low set ear + زائد إن شكلها مش طبيعي malformation

4- Hands → Clinched fist

من الـ Hypertonia

تلاقي الـ ring والـ middle في الـ palm وباقي الصوابع Overlapped عليها

5- Rocker bottom heel

Investigations and treatment

As Down

cri-du-chat-syndrome = 5 P -

Deletion of short arm of 5th chromosome

Called cri-du-chat-syndrome

Clinical Manifestations

هنقول الأربعة بتوع كل مرة + زائد هنركز على 3 حاجات

1- Round face

2- Marked hypertelorism → عينه بعيدة عن بعضها

3- Cat like cry → صوت عياطه زي صوت القطة

due to laryngeal hypoplasia

Investigations

Karyotyping

Treatment

Supportive treatment

anti mongolism = 21 Q -

Deletion of long arm of chromosome 21 .. Called anti mongolism

Clinically

هما الأربع حاجات + نركز على

1- Hypertonia

2- downward slanting of the eye :

- In Down → low set ear (يعني عينه طالعة لفوق) Upward slanting of the eye

medial angle أعلى من الـ lateral angle

- لكن هنا .. الـ Medial angle أعلى من الـ lateral angle (downward slanting of the eye)

3- Prominent nasal bridge

عكس الـ Down

4- Large ear

وبالأربعة دول نفرقهم عن الـ Down

Investigations

Karyotyping

Treatment

Supportive

Sex chromosomal aberration

هنبدأ بالـ

turner syndrome

عشان نحدد إن الـ embryo ده male .. لازم نحدد وجود الـY chromosome

← فالـ female تُحدد في حالة عدم وجود الـ Y chromosome .. وبالتالي no formation of male genital system

- عندنا في حالة turner syndrome .. بيكون only one X chromosome

- جوا الخلية الـ X كروموسوم لكن مفيش X برا So, no Barr body

(Only one short arm and one long arm)

Criteria

وجدوا فيها الأتي :

1) Female → as there is no Y chromosome

2) Short stature

ليه ؟؟؟

لأنهم وجدوا إن جينات الطول موجودة على الـ sex chromosome (4 جينات)

2 on each X if female Or 2 on X and 2 on Y if male

هنا عندها 2 جين فقط .. شغالة بـ 2 فقط لذلك هي قصيرة

3) Abnormal somatic features

1- Webbing of the neck → fold of skin around the neck .

2- Wide spaced nipple :

- الطبيعي إن الـ Nipple بيكون at mid clavicular line لكن هنا out side mid clavicular line
So, wide spaced nipple

3- Congenital heart disease :

أكتر حاجة تحصل هنا الـ coarctation of Aorta

4- wide carrying angle :

- عندنا في الـ forearm فيه الـ radius and ulna .. الـ Ulna أطول من الـ radius

إيه الدليل على كده ؟؟؟

لو وقفت وخليت دراعك full supination .. هتلاقي في زاوية بين دراعك والـ trunk اسمها Carrying angle

هنا عندها الـ radius قصيرة جداً

So, wide carrying angle

تقولها اعملي pronation .. تلاقي الـ elbow عمل زاوية

5- genreralized non biting odema at birth

- مولودين بالكلام ده وممكن Intra uterine يبصوا عليها بالـ sonar

يلاقوا generalized edema .. ولما يتولدوا يلاقوها non biting .. يعني السبب lymphatic

- لأن عندهم حاجة اسمها lymphatic hypoplasia

6- triangular face

- عندهم triangular face الـ chin رفيعة والـ forehead كبيرة

7- No menstruation No 2ry sexual character

- ودا يظهر لما توصل 13- 15 سنة

يعملوا sonar يلاقوا الـ ovary .. fibrotic ovary لذلك هتكون infertile

حالات تشبه turner

1- **deletion of short arm of one of X chromosome** (46 XX P -)

- لو الحالة لقيوا فيها في الـ buccal smear الـ Barr body

لكن الـ short arm بتاع الـ X التانية deleted (46 XX P -)

→ **deletion of short arm of one of X chromosome**

- لقيوا عندها كل حاجة زي الـ turner لكن الـ ovarian function طبيعية

- normal menstruation , Normal 2ry sexual character & normal menopause

- فبدأوا يشكوا في كلام Lyon اللي قالت إن الـ X التانية مش شغالة

- فوجدوا إن أطراف الـ long arm بتاع الـ Barr شغالة وعليها جينات مهمة للـ function of the ovary (وتخلف عادي)

2- deletion of long arm (46 XX Q -)

- تخيل واحدة تانية - 46 XX Q .. يعني deletion of long arm .. لقيوها female طبيعية جداً (ولدت طبيعي) وصلت لسن البلوغ اكتشفوا fibrotic ovary (مش هتخلف)

no menstruation , no 2ry sexual character

<u>ليست turner ولكن دى واحدة بتشتكي من 1ry infertility</u>

3- mosaic turner :

- طب لو واحدة لقيوا عندها خلايا طبيعية وخلايا فيها X واحدة ... mosaic turner (موزايك)
- تخلف
- لا هي طويلة ولا قصيرة

<u>← مشكلتها تدخل في الـ Menopause بدري شوية .. بدل 45 تدخل في الثلاثينات</u>

<u>تسال شفوى ،،،</u>

إمتى الـ turner تخلف ؟؟؟

تقوله لو كانت mosaic أو كانت المشكلة - XX P (Deletion of short arm only) أو لو كانت حاجة شبه الـturner هنقولها المرة الجاية إن شاء الله

Investigations

1. Buccal smear → no Barr body
2. ↓ estrogen → as fibrotic ovary
3. ↑ FSH & ↑ LH (↑ pituitary gonadotrophins) (no -ve feedback)
4. Sonar → fibrotic ovary
5. Diagnostic → karyotyping

Treatment

1- for short stature → give growth hormone

2- Hormonal replacement therapy .. for 2ry sexual features

عشان تبقى زي الـ female العادية (but still infertile)

clinical features of Down on data show

<u>بداية من دقيقة 1:34 محاضرة 31</u>

1- ↓ skull circumference → microcephaly

2- Fine hair

شعرهم ناعم وده بيبقى واضح في أول سنتين

3- Brachycephaly (occiput flat)

4- Eye :

- depressed nasal bridge and medial epicanthus So, apparent convergent squint.
- upward slanting of the eye

هامة في الـ Down .. الـ Lateral angle أعلى من الـ medial angle (تبقى واضحة لو العيل قافل عينيه شوية)

- Micro ophthalmia
- Iris → brush field iris

هنا الـ Iris الجزء الداخلي لون والخارجي لون أغمق أو أفتح with line of demarcation

5- Scrotal tongue → means prominent rogue on the tongue

(البروزات أوي الكراميش اللي على الـ tongue تبقى واضحة زي الـ Scrotum)

ليه ؟؟؟ لأن عندهم micrognathia (دقنهم صغير) لكن لسانهم طبيعي .. فمن هو وصغير .. فمه أصغر من لسانه
فدايماً لسانه طالع لبرا .. فطول النهار عمال يعمل suckling للـ tongue فيحصل
→ hypertrophy of papillae of tongue from prolonged suckling

6- In hands

- Simian crease
- Inclino dactyl
- Brachydactyl صوابعهم قصيرة

7- wide space between big toe and other toes:

وقف العيل .. هتلاقي فيه wide space between big toe and other toes
أحيانا الصوابع تبقى ملزقة في بعض وبيسموها ؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟؟

8- On sole :

→ deep grove opposite space between big and other toes

9- Acrobatic sign → due to severe hypotonia

(NB أول حالة Down اكتشفت سنة 1886)

Trisomy 13 also, on data show

- Marked micro ophthamia → عينيهم ضيقة جداً
- May single eye

Nonann syndrome

باسم أول واحدة وصفت الحالة - شبه الـ turner - أكتشفت سنة 1963

نهاية محاضرة 31 - بداية محاضرة 32

سؤال شفوي ،،،

بيتقال بكذا طريقة ·· يقولك ،،، لو دخلت عليك female عندها Short stature, webbing of neck + skeletal deformity
يقولك تفكر في إيه ؟؟؟
أقوله : أفكر في الـ turner syndrome
يقولك ،،، دخلت عليك ومعاها عيل ،، تفكر في إيه ؟؟؟
أقوله : ممكن يكون مش ابنها ☺
يقولك ،، سالتها وقالتلك ،، أيون ·· تفكر في إيه ؟؟؟
أو السؤال بطريقة أخرى ،، متى تلد الـ turner ؟؟؟

أول إحتمال الـ mosaic turner
الإحتمال التاني - 46 XX P
الإحتمال الثالث (وده كلامنا في المحاضرة دي)

- افترضنا عندي gametes بعد الـ 1st meiotic ·· فعدد الكروموسومات فيها 23
- هنأخد gamete فيها X كروموسوم (قد تكون من راجل أو ست)
- بعدها يبدأ الـ 2nd meiotic division اللي هو عبارة عن mitosis
← تطلع الـ fibers وتمسك في الكروماتيد وتفصله وكل كروماتيد يروح لناحية وكل واحد يُكَون المُكمل له ويعملي خليتين فيها نفس عدد الكروموسومات

- في المرض ده حصل لما الـ fibers شدت الكروموسوم انقطع من النص ·· فالـ short arm راح في ناحية والـ Long arm راح في الناحية التانية
- فهيدوني 2 gametes واحدة فيها الـ short بس وواحدة فيها الـ Long بس
- فالـ short هيكون short arm تاني والـ long هيكون Long arm المكملين
لما يحصل fertilization للـ gametes الطبيعي (فيها X كروموسوم طبيعي)
- وإحنا قولنا إن شرط إنه يحصل turner phenotype لازم يكون عندي 1 short arm ··
والمضروب فيها يا إما 2 short arms أو 2 long arms

So,

1- if gamete with 2 short arm fertilized by normal gamete → (1 short and 1 long)
النتيجة ·· 3 short arm + 1 long
- وإحنا قلنا إن جينات الطول 2 على كل short
- فالطبيعي محتاج 4 لكن هنا عندها 3 short ·· لذلك عندها 6 جينات للطول
→ So, tall female
- مشكلتها إن عندها Long arm وحيد ·· فلما تصل الى سن البلوغ ←
Degenerated ovary → no 2ry sexual characters (Fibrotic ovary)

2- or gamete with 2 long arms fertilized by nomral gamete (normal gamete contain 1 long + 1 short)
So, net result → 1 short + 3 long
← لذلك قصيرة وعندها webbing وعندها coarctation وكمان skeletal deformity

- لكن عندها 3 long ← So, appearance of 2ry sexual character + تخلف (تجيب عيال يعني)
والـ menopause يتأخر للخمسينيات (Long fertility age)
(الـ degeneration في الـ ovary يبقي بطئ ·· لأنه الـ ovary له 3 جينات تعمله support ·· واحد علي كل long)

فتالت احتمال إن الـ turner تخلف لو هي turner بسبب الآتي :
→ **Due to iso chromosome of the long arm of the X chromosome**

الإحتمال الرابع أقوله إن هي مش turner أصلاً ·· لكن فيها features تشبه الـ turner (للطلبة المميزين)
Called Nonann syndrome
هنعمل جدول نقارن بيه بين الـ Nonann والـ turner

	turner	nonann
Etiology	chromosomal disorder (1 X, 1 short arm or iso chromosome long arm)	autosomal recessive gene defect
Sex	Must be female	male or female
Mentalitity	normal	variable degrees of MR
Congenital heart disease	Coarctation of the Aorta	congenital pulmonary stenosis
Fertility	Classic type → infertile	fertile
Karyotyping يبين عيوب الكروموسومات وليس الجينات	Abnormal	normal

يقولك ،،، انت بتقول إنها ممكن تكون Nonann يعني دي عندها MR ؟؟؟
أقوله : أه ،،، وارد يكون عندها mild MR ووارد جداً تتجوز وتخلف ·· وممكن تكون severe MR بس جابت العيل ده من illegal pregnancy

Intra uterine criteria of turner

Generalized edema
- بيفتكروها نتيجة الـ heart failure
- الـ edema بتبقا أكتر حوالين رأسه فبيفكروها Hydrocephalus

After delivery

نشخصها ساعة الولادة بإيه ؟؟

1. Triangular face
2. Coarctation of Aorta
3. Webbing in neck
4. Dorsum of hands and foots → non pitting edema

N.B. 95 % of turner بيموتوا بدري جداً لأنها monosomy
5 % بيتولدوا ويكملوا

Klinefelter syndrome

- 2 X + 1 Y → So, 47 XXY
- Male → as there is Y

- احنا عندنا عدد جينات الطول (6 جينات) 2 على كل X و 2 على الـ Y ←
→So here , tall stature

- has 2 X → so, More ovarian genes → Cause atrophy of testis (degeneration of gonadal cells)
(الـ ovarian gene موجود علي الـ long arm بتاع الـ X .. وجينات الطول علي الـ short)

- No somatic deformities
ولا تظهر عليه أي مشاكل قبل البلوغ لذلك لا يشخص عند الولادة .. مشكلته قبل البلوغ إنه أطول من زمايله

عند البلوغ ..

1- No 2ry sexuall characters :
صوته لا يتخن ومفيش شنب ولا دقن
- والطبيعي نتيجة وجود الـ testosterone في هذه المرحلة يميل الى الـ Other sex
(الواد يبدأ يدور على بنت يعاكسها .. والبنت تدور على ولد يعاكسها ☺☺) دا في مرحلة المراهقة .. يحصل تغير في السلوكيات
(الولد ده ميحصلوش تغير)

2- ↑ fat with female distribution of fat
الولاد صحابه يحصلهم muscle ↑ ويقل الـ fat .. ولكن الـ Klinlfelter يحصلهم muscle ↓ ويزيد الـ fat
→ and female distribution of fat (buttocks & breast (gynecomastia))

3- Feminine behaviour → ☺ ولا داعي للحديث في هذا
برا ← 30 % منهم Homosexual (يميل الى الـ same sex)

Investigations

1. Buccal smear → Barr body
2. ↓ testosterone level
3. FSH & LH ↑↑
4. Fibrotic testis لو خدنا عينة
(الـ ovary معرفش آخد منه عينة)
5. Karyotyping → 47 XXY

الـ 47 XXY ده الـ calssic .. ربما يكون 48 XXXY (2 X زيادة)
الفرق بينهم إيه ؟؟؟
الـ 47 XXY الـ mentality بتاعته normal (في دراسته وتفكيره) ← But only emotionally affected
- بمعني انه .. واخد نفس الـ behaviour الـ female
- إحنا قلنا إن في الـ female وجود الـ X وعدم وجود الـ Y يخلي دايماً المرأة تحكم علي الأشياء بالعاطفة
(ثبت يقيناً دلوقتي وجود neuronal cells في الـ heart تؤثر على التفكير) فلما أقول إن قلبي مش مستريح للموضوع ده يبقى ده كلام صحيح
فوجدوا إن الفرق بين تفكير الرجل والمرأة :

← وجدوا إن الرجل دايماً الـ *brain decesions dominate heart decesions* .. يحكم على الأشياء بعقله أكتر من عواطفه
← لكن المرأة ،، تحكم علي الأشياء بعواطفها أكتر من عقلها (عواطفها تطغي علي عقلها .. لا تحكم بغقلها الا في الاخر خالص)

لذلك قالوا إن المرأة إذا نصبت في منصب القضاء تحكم في القضايا الغير جنائية .. تفصل في القضايا المدنية فقط (القضايا اللي أحكامها خفيفة) .. لأنها ممكن متهم برئ بس عشان رذل ومتغاظة منه شوية تديله اعدام ☺ .. ولو واحد قاتل *100* واحد وعيطلها شوية هتديله *5* سنين مثلاً

- فصاحبنا ده عاطفي شوية (سيد العاطفي ☺) .. ويا سعدها يا هناه اللي هتتجوزه زوج مثالي جداً وعاطفي جداً ☺
- الكلام ده مهم في الحياة العامة : دايماً اي امرأة تشتكي من جفاء جوزها .. فلازم يا ولاد تبقي فاهم ان الـ *female* تحكم بعواطفها .. فمتبخلش علي زوجتك بكلمة حلوة او مجاملة

NB كل ما زاد الـ *X chromosome* كل ما زاد احتمال الـ *Mental retardation* لذلك الـ *turner* ميحصلهاش *MR*
(كل ما تزود الـ *x* .. كل ما الشخص عقله يخف ويطول)

سؤال
Enumerate chromosomal disorders that cause MR ??
- *all autosomal*
- ونيجي للـ *sex chromosomal disorders* ... اللي يقول *turner* يسقط

- لذلك قال أحد علماء الوراثة.. إذا كان هناك لمرأة الحق أن تستعلي منصة القضاء .. فلتكن *turner* .. لأنها *female* واخدة *attitude* الـ *male* (عشان عنده *X* وحيدة .. فبتفكر بعقلها)
- لذلك الـ *superfemale* .. طويلة وهبلة
<u>سؤال شفوى</u> ،، إمتى الـ *Klinfelter* يخلف ؟؟؟ لو كان *Mosaic*

Treatment

نديله *testosterone* ليحسن الـ *somatic features* فقط لا غير

***Superfemale , supermale & fragile X $* → ملغيين عندهم**

- ودخل في الـ *In born eror* في الدقيقة الـ*50* من المحاضرة رقم *32*
الأهم منهم الـ *phenyl kentonuria and galactosemia*

انتهي بحمد الله

لمزيد من المواد المفرغة
على الفيس بوك
صفحة تفريغ المواد الطبية

www.facebook.com/dr.tafreegh

نحبكم في الله
إذا عجبك أي شيء متفرغ تابع لصفحة تفريغ المواد الطبية أو جروب تفريغ المواد الطبية
وحبيت حضرتك تنقله اتفضل
بذكر المصدر أو بدون
المهم أن المعلومة توصل لغيرك
واحتسب إنك بتوصل معلومة لغيرك
وإن شاء الله لك من الأجر الكثير بإذن الله
ويكون في خدمة الإسلام
ويكون سبب في علاج مريض بإختلاف اسمه أو جنسه أو دينه
اللهم اجعل عملنا خالصاً لوجهك الكريم
اللهم آمين
سلام بقا☺